



Aus der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Dr. H. NAUJOKS).

Zur Toxikologie der Sulfonamide.
Der Einfluß von Sulfonamiden auf die Schwangerschaft.
(Experimentelle Untersuchungen an Ratten.)

Von

[]
cand. med. KRAMER.

(Eingegangen am 15. Juli 1950.)

Da die Sulfonamidmedikation sich als nicht völlig ungefährlich erwiesen hat, verlangt die Darreichung von Sulfonamiden bei bestehender Schwangerschaft die besondere Aufmerksamkeit des Geburtshelfers. Inwieweit allerdings die Sulfonamide eine Schwangerschaft gefährden bzw. Schädigungen des Feten oder Neugeborenen hervorrufen können, ist bislang unentschieden, zumal im Schrifttum Veröffentlichungen von *experimentellen* Untersuchungen über den Einfluß von Sulfonamiden auf die bestehende Schwangerschaft nur ganz vereinzelt vorhanden sind.

Die Möglichkeit einer Fruchtschädigung durch die Sulfonamiddarreichung bei bestehender Schwangerschaft wird von zahlreichen Autoren für den Menschen abgelehnt, da bei der Sulfonamidbehandlung der Gonorrhoe in der Gravidität und der Pyelitis gravidarum keinerlei Nebenwirkungen auf die Frucht festzustellen waren (BARR, BRONZE, FÜRSTNER und FALLS, FRÖHLICH, FULES und VOLARSEK, GOYERT, HAYN, VAN JAN, LÖHE, SCHÖLZKE und ZÜRN, LOOS, MÜLLER, REINDELL, SCHAEFER). Auch DOMAGK, KAYSER und MARTIUS halten die Sulfonamiddarreichung während der Schwangerschaft für ungefährlich.

Mitteilungen über intrauterine Schädigung der Frucht beim Menschen sind äußerst selten. So wird von PHILIPP unter 15 eingehend beobachteten Fällen, denen große Mengen Sulfonamide verabreicht wurden, nur einmal intrauterines Absterben der Frucht beobachtet bei einer Frau, der wegen Go-Arthritis 112 g sulfonamidhaltiger Präparate im 5. und 6. Schwangerschaftsmonat verabfolgt worden waren.

FÖLLMER beobachtete bei der überwiegenden Mehrzahl der Säuglinge, deren Mütter im Wochenbett 3 Tage je 3 g Eubasinum erhalten hatten, infolge des Übertrittes der Sulfonamide in die Frauenmilch trotz der geringen Mengen Verschlechterung des Befindens mit durchfälligen Stühlen und leichtem Wundsein. Nach Absetzen der Sulfonamide gingen diese Erscheinungen schnell zurück. Es zeigt sich also, daß zumindest der Säugling der ersten Lebenstage sehr empfindlich gegenüber Sulfonamidpräparaten ist.

Ebenfalls hat FÖLLMER neben der mehr und mehr beschriebenen Schädigung des Nierenparenchyms auch auf Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel beim Menschen nach Sulfonamidgaben aufmerksam gemacht. Es handelt sich also um Veränderungen im Stoffwechselgeschehen, die in Verbindung mit der Schwangerschaft besonderes Interesse verdienen.

Bisher nicht veröffentlichte Versuche (FÖLLMER) an schwangeren Meerschweinchen zeigten, „daß bei extrem hoher Dosierung (0,5 g/kg Eubasinum) die Frucht in ihren frühen Entwicklungsstadien für Schädigungen durch Sulfonamide empfänglich ist, oder die hervorgerufenen Änderungen im mütterlichen Organismus so weitgehend sind, daß zu diesem Zeitpunkt eine Unterbrechung der bestehenden Schwangerschaft eintreten kann“.

HAC, ADAIR und HESSELTINE stellten in Kaninchenversuchen einen starken Anstieg der Neugeborenensterblichkeit von normalerweise 21,9% auf 63,1% fest bei Tieren, denen 8 Tage vor dem voraussichtlichen Geburtstermin täglich 0,5 g/kg Sulfonamide gegeben worden waren. Und bei einer Dosis von 0,25 g/kg Sulfonamide einen Anstieg der Neugeborenensterblichkeit von 21,9% auf 35,2%.

Die Möglichkeit einer Schädigung des Feten als Resultat der Sulfonamidarreichung erscheint zum mindesten theoretisch gegeben, seitdem bekannt ist, daß die Placenta Sulfonamide passieren läßt und die Blutkonzentrationen beim Feten derjenigen der Mutter einige Stunden nach Verabfolgung der Sulfonamide gleicht (HECKEL) oder um einiges geringer noch ausreicht, therapeutische Konzentrationen zu erzielen (KAYSER). Warum sollten nicht auch — wie beim Erwachsenen zahlreiche festgestellt, beim Feten und Neugeborenen toxische Nebenwirkungen der Sulfonamide Schädigungen hervorrufen können? Zu dieser direkten Wirkung der Sulfonamide auf die Frucht kommt sekundär die Verschlechterung der fetalen Lebens- und Stoffwechselbedingungen durch die Wirkung der Sulfonamide auf den mütterlichen Organismus hinzu.

KAYSER ermittelte bei seiner Untersuchung der „Sulfonamidwirkung auf Mutter und Kind unter der Geburt“ den Sulfonamidspiegel im mütterlichen und kindlichen Blut und erhielt dabei folgende Werte.

Bei Gabe von 3 g Prontalbin während der Geburt betrug die Konzentration der Sulfonamide im mütterlichen Blut maximal 4,46 mg-% und 4,53 mg-% im kindlichen Blut, bei intravenöser Gabe von $10 \text{ cm}^3 = 3 \text{ g}$ Albucid eine mütterliche Blutkonzentration von 3,33 mg-% und beim Neugeborenen eine Konzentration von 1,8 mg-%, bei intravenöser Gabe von $10 \text{ cm}^3 = 3 \text{ g}$ Eubasinum ein Sulfonamidspiegel von 4,85 mg-% im Blut der Mutter und 3,85 mg-% im kindlichen Blut.

Wenn KAYSER weiter auf Grund der Beobachtung der kindlichen Herztöne und der Gewichtskurven der Neugeborenen in den ersten 10 Lebenstagen die Sulfonamide nicht schädlich hält für das Neugeborene, so läßt sich dazu feststellen, daß durch eine einmalige Sulfonamidgabe von 3 g während der Geburt wohl kaum eine Schädigung des Neugeborenen erwartet werden kann. Damit ist aber nicht gesagt, daß länger dauernde Einwirkung der Sulfonamide während der Schwangerschaft nicht doch schädlich für den Feten bzw. das Neugeborene ist.

Eine Arbeit von SPEERT, die uns erst nach begonnenen Versuchen zugänglich wurde, prüfte die Sulfonamidwirkung an Rattenfeten, deren Müttern während der Schwangerschaft *große* Mengen Sulfonamide dem Futter beigemischt wurden. Die Sulfonamidwirkung zeigte sich in

vermehrter intrauteriner und postnataler Sterblichkeit, Abnahme der Wurfgröße, des Geburtsgewichtes und der Geburtsgröße, sowie in postnataler Wachstumsverzögerung.

Dabei ließen sich keine Beziehungen zwischen der Höhe des Sulfonamidspiegels im mütterlichen und fetalen Blut einerseits und den bei den Neugeborenen festgestellten Veränderungen andererseits ermitteln.

Die Verfütterung macht unseres Erachtens eine Dosierung unmöglich. Weiterhin sind Einwirkungen auf die Darmflora zu erwarten, die unkontrollierbare Veränderungen im Stoffwechsel verursachen.

Bei den eigenen Versuchen wurden von Anfang an die Sulfonamidpräparate unter die Rückenhaut der Tiere gespritzt, und damit war eine exakte Dosierung gegeben.

Material und Methode.

Verwendet wurden 52 ausgewachsene, weibliche Ratten mit einem Gewicht von je 200—300 g. Zu den Versuchen wurden folgende Sulfonamidpräparate herangezogen.

1. Eubasinum (p-Aminobenzol — Sulfonamid — Pyridin — Natrium).
2. Eleudron (p-Aminobenzol — Sulfonamid — Thiazol).
3. Supronalum (Kombination von p-Aminobenzol — Sulfonamid — Methylpyrimidin und p-Aminobenzol — Sulfothiocarbamid — Salz des p-Aminomethylbenzol — Sulfonamid zu gleichen Teilen).

Die Präparate wurden nicht verfüttert, sondern mit Aqua dest. verdünnt unter die Rückenhaut gespritzt. Sie wurden in verschiedener Dosierung verabfolgt und zwar jeweils täglich während der gesamten Schwangerschaft.

Eubasinum:	0,1 g/kg	Körpergewicht
Eubasinum:	0,3 g/kg	„
Eubasinum:	0,4 g/kg	„
Eubasinum:	0,5 g/kg	„
Eleudron:	0,08 g/kg	„
Eleudron:	0,24 g/kg	„
Eleudron:	0,4 g/kg	„
Supronalum:	0,75 g/kg	„

Außerdem wurde bei einer Gruppe versucht mit täglich 0,5 cm³ Vitamin-B-Komplex je Tier die durch die Sulfonamide hervorgerufenen Schädigungen zu verhindern oder herabzusetzen.

2 cm³ Vitamin-B-Komplex enthalten:

Aneurin (Vitamin B ₁)	10 mg
Lactoflavin (Vitamin B ₂)	4 mg
Nicotinsäureamid	40 mg
Adermin (Vitamin B ₆)	4 mg
Pantothensaures Natrium	6 mg

Sämtliche Tiere erhielten die gleiche Kost, die aus Käse, in Wasser eingeweichtem Brot, Hafer, Haferflocken, Grießbrei, Kartoffeln, Fleisch, Milch, Salat, Möhren und sonstigem Gemüse bestand.

Die 52 ausgewachsenen, weiblichen Ratten waren in 10 Gruppen aufgeteilt:

1. Gruppe: Kontrolltiere	4 Stück
2. Gruppe: Eubasinum 0,1 g/kg	4 „
3. Gruppe: Eubasinum 0,3 g/kg	4 „
4. Gruppe: Eubasinum 0,4 g/kg	8 „
5. Gruppe: Eubasinum 0,5 g/kg	4 „
6. Gruppe: Eleudron 0,08 g/kg	4 „
7. Gruppe: Eleudron 0,24 g/kg	4 „
8. Gruppe: Eleudron 0,4 g/kg	4 „
9. Gruppe: Supronalum 0,75 g/kg	8 „
10. Gruppe: Eubasinum 0,4 g/kg und Vitamin-B-Komplex 0,5 cm ³ 8	8 „
52 Ratten	

Täglich wurde das Gewicht der schwangeren Ratten und später Größe und Gewicht der Neugeborenen festgestellt.

Je 4 weibliche Ratten wurden mit je einem Rattenbock in einen Käfig gebracht. Vom gleichen Tage an wurden den Rattenweibchen täglich bis zum Ende der Schwangerschaft Sulfonamidpräparate unter die Rückenhaut gespritzt.

Die eingetretene Schwangerschaft wurde an der stetigen Gewichtszunahme erkannt und später vom eingetretenen Partus an rückzählend kontrolliert. Sobald die bestehende Schwangerschaft feststand, wurden die Versuchstiere von den Rattenböcken getrennt und in Einzelkäfige verbracht, so daß ihre Würfe stets gesondert beobachtet werden konnten.

Die Dauer der Schwangerschaft betrug im Durchschnitt 24 Tage. Die Kontrolltiere unterlagen, abgesehen von der fehlenden Sulfonamid-darreichung, den gleichen Bedingungen wie die *Versuchstiere*.

Von 17 Versuchstieren wurden die histologischen Schnitte der Leber und Nieren untersucht.

Ergebnisse.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt. Die Daten wurden an 44 ausgewachsenen, weiblichen Ratten mit einem Gewicht von je 200—300 g gewonnen.

Die *Gewichtszunahme* der Kontrolltiere betrug während der 24tägigen Schwangerschaft 96,7 g. Bei den Versuchsgruppen, die in verschiedener Dosierung Sulfonamidpräparate erhielten, sind Schwankungen zu beobachten, deren Ursache uns nicht eindeutig bekannt ist. Die einzelnen Werte der Versuchsgruppen sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1. Der Einfluß der Sulfonamide auf die bestehende Rattenschwangerschaft (Versuchsgruppen 1—9).

	Kontroll- tiere		Mit Eubasinum behandelte Ratten				Mit Eleudron behandelte Ratten			Mit Supronalium behandelte Ratten
	1.	2.	3.	4.	5.		6.	7.	8.	9.
Dosierung	—	0,1 g/kg	0,3 g/kg	0,4 g/kg	0,5 g/kg		0,08 g/kg	0,24 g/kg	0,4 g/kg	0,75 g/kg
Gewichtszunahme der Muttertiere	96,7 g	108,5 g	90,5 g	79,0 g	—		95,3 g	118,0 g	115,0 g	56,0 g
Fehlgeburten	—	—	1	3	4		—	—	—	1
Gesamtzahl der Neugeborenen . . .	32	26	27	36	—		28	28	38	35
Anzahl der Neugebore- nen je Wurf (Wurf- größe)	8	6,5	9	9	—		7	7	9,5	5
Geburtsgröße der Neugeborenen . . .	4,8 cm	4,7 cm	4,6 cm	4,4 cm	—		4,8 cm	5,3 cm	4,75 cm	4,6 cm
Größenzunahme bis zum 21. Tage p. p.	6,1 cm	4,5 cm	5,0 cm	3,3 cm	—		4,3 cm	4,2 cm	3,8 cm	4,1 cm
Größe am 21 Tage p. p.	10,9 cm	9,2 cm	9,6 cm	7,7 cm	—		9,1 cm	9,5 cm	8,55 cm	8,7 cm
Geburtsgewicht der Neugeborenen . . .	5,7 g	5,3 g	4,9 g	4,7 g	—		6,8 g	6,2 g	5,0 g	4,5 g
Gewichtszunahme bis zum 21. Tage p. p.	40,7 g	21,9 g	22,6 g	15,0 g	—		23,7 g	18,1 g	16,8 g	19,6 g
Gewicht am 21. Tage p. p.	46,4 g	27,2 g	27,5 g	19,7 g	—		30,5 g	24,3 g	21,8 g	24,1 g

Versuchsgruppen 4 und 9 umfaßten je 8, alle übrigen Versuchsgruppen je 4 Muttertiere.

Die Versuchsgruppen und die Kontrollgruppe umfaßten jeweils vier ausgewachsene Muttertiere, außer den Gruppen Nr. 4 und Nr. 9, die aus je 8 Muttertieren bestanden.

Bei den Versuchsgruppen traten insgesamt 9 *Fehlgeburten* ein. Bei 4 Fällen wurden die Fehlgeburten direkt beobachtet, bei den übrigen aus frischem Blutabgang aus der Vagina und plötzlichem Gewichtsverlust erschlossen.

Bei der Versuchsgruppe Nr. 4, der Eubasinum zu 0,4 g/kg täglich verabfolgt wurde, ging am 4. Tage der Schwangerschaft ein weiteres Tier ein, ohne daß sich eine vorausgehende Fehlgeburt beobachten ließ.

Wurde den Ratten, bei denen eine Fehlgeburt erfolgt war, weiterhin das gleiche Sulfonamidpräparat in derselben Dosierung gespritzt, so gingen sie am 4.—5. Tage post abortum ein.

Die folgenden Angaben wurden an 250 ausgetragenen, neugeborenen Ratten gewonnen.

Mit *Wurfgröße* ist die durchschnittliche Anzahl der Neugeborenen je Wurf bezeichnet, sie betrug bei der Kontrollgruppe 8. Die Versuchsgruppen zeigten keine wesentlichen Unterschiede, außer Versuchsgruppe 9, deren Wurfgröße sich auf nur 5 belief.

Das *durchschnittliche Geburtsgewicht* von 32 lebendgeborenen, ausgetragenen Jungen der Kontrolltiere betrug 5,7 g. Das Geburtsgewicht von 218 lebendgeborenen, ausgetragenen Rattenjungen, deren Mütter in verschiedener Dosierung mit Sulfonamidpräparaten behandelt worden waren, belief sich auf 5,0 g im Durchschnitt. Bei den Versuchsgruppen Nr. 4 und Nr. 9 war die Differenz gegenüber dem Geburtsgewicht der Kontrolltierjungen am größten.

Die *durchschnittliche Geburtsgröße* von 218 Rattenjungen, deren Mütter mit Sulfonamidpräparaten behandelt worden waren, steht mit 4,73 cm der von 32 Kontrolljungen in Höhe von 4,8 cm gegenüber. Dabei weichen die einzelnen Versuchsgruppen nicht wesentlich in ihren Geburtsgrößen von der Kontrollgruppe ab.

Die *Größenzunahme der neugeborenen Ratten* wurde in jedem Falle bis zum 21. Tage post partum (einschließlich) verfolgt. In diesem Zeitraum erzielten die Jungen der Kontrolltiere einen durchschnittlichen Größengewinn von 6,1 cm und erreichten damit am 21. Tage post partum eine Durchschnittsgröße von 10,9 cm. Im gleichen Zeitraum nahmen die Jungen sämtlicher mit Sulfonamidpräparaten behandelter Muttertiere nur 4,2 cm im Durchschnitt an Größe zu und waren somit am 21. Lebenstag 8,9 cm groß. Die Größenzunahmen der einzelnen Versuchsgruppen zeigt die Tabelle 1.

Auch die *Gewichtszunahme der neugeborenen Ratten* wurde jeweils bis zum 21. Tage post partum (einschließlich) bestimmt. Die Jungen der Kontrolltiere erzielten in den ersten 21 Lebenstagen eine Gewichts-

zunahme von 40,7 g und erreichten damit am 21. Tage post partum ein Durchschnittsgewicht von 46,4 g. Die Jungen sämtlicher mit Sulfonamidpräparaten behandelten Ratten hingegen zeigten im gleichen Zeitraum eine Gewichtszunahme von nur 19,76 g und ein Durchschnittsgewicht am 21. Lebenstage von 24,67 g.

Entsprechend den mehrfach in der Literatur (RESTORFF und NAUNYN, MARKOFF, TLEISCH und DE PREUX) angegebenen Versuchen, Sulfonamid-schäden durch gleichzeitige Gabe von Vitamin B bzw. B' zu verhindern, wurde nun, um die Wirkung von Vitamin-B-Gaben bei gleichzeitiger Sulfonamiddarreichung zu prüfen, einer weiteren Versuchsgruppe (Nr. 10) mit 8 ausgewachsenen Ratten im Gewicht von 200—300 g außer der täglichen Eubasinumgabe von 0,4 g/kg zusätzlich je 0,5 cm³ Vitamin-B-Komplex während der ganzen Schwangerschaftsdauer unter die Rückenhaut gespritzt. Die Ergebnisse zeigt die Tabelle 2.

Tabelle 2.

	Kontrolltiere	Mit Eubasinum behandelte Ratten	Mit Eubasinum und Vitamin- B-Komplex behandelte Ratten
		4	10
Dosierung.	—	0,4 g/kg	0,4 g/kg Eubasinum 0,5 cm ³ Vitamin-B- Komplex
Gewichtszunahme der Muttertiere. .	96,7 g	79,0 g	63,0 g
Fehlgeburten	—	3	1
Gesamtzahl der Neugeborenen . . .	32	36	30
Anzahl der Neugeborenen je Wurf (Wurfgröße).	8	9	6
Geburtsgröße der Neugeborenen. . .	4,8 cm	4,4 cm	4,4 cm
Größenzunahme bis zum 21. Tage p. p.	6,1 cm	3,3 cm	4,2 cm
Größe am 21. Tage p. p.	10,9 cm	7,7 cm	8,6 cm
Geburtsgewicht der Neugeborenen. .	5,7 g	4,7 g	4,8 g
Gewichtszunahme bis zum 21. Tage P. p.	40,7 g	15,0 g	18,2 g
Gewicht am 21. Tage p. p.	46,4 g	19,7 g	23,0 g

Die *Gewichtszunahme* der schwangeren Muttertiere der Versuchsgruppe 10 war geringer als die Gewichtszunahme der Versuchsgruppe 4 und der Kontrollgruppe.

Bei der Versuchsgruppe 10 trat 1 *Fehlgeburt* auf, 2 weitere Tiere gingen am 10. und 13. Tage der Gravidität ein, ohne daß eine vorausgehende Fehlgeburt beobachtet werden konnte.

Die *Wurfgröße* der Versuchsgruppe 10 liegt mit 6 unter derjenigen der Versuchsgruppe 4 und der Kontrollgruppe.

Das *Geburtsgewicht* der Rattenjungen der Versuchsgruppe 10 ist etwa dem der Versuchsgruppe 4 gleich. Beide Geburtsgewichte liegen unter dem der Kontrollgruppe.

Die *Geburtsgrößen* der Rattenjungen der Versuchsgruppen 10 und 4 sind gleich und liegen beide unter der Geburtsgröße der Kontrolltieren.

Die *Größenzunahme* der Jungen aus der Versuchsgruppe 10 ist mit 4,2 cm etwas größer als die der Versuchsgruppe 4, liegt aber auch noch unter der der Kontrolljungen.

Bis zum 21. Tage post partum nahmen die Rattenjungen der Versuchsgruppe 10 18,2 g an Gewicht zu und waren am 21. Lebenstag 23,0 g schwer. Diese Werte liegen etwas über denen der Versuchsgruppe 4, aber auch weit unter der Gewichtszunahme der Kontrolltieren.

Nebenwirkungen, die durch die Injektion der Sulfonamidpräparate unter die Rückenhaut entstanden, wurden in Form von umschriebenen Hautnekrosen beobachtet. Die stärksten Nekrosen wiesen die Versuchstiere der Supronalumgruppe (Versuchsgruppe 9) auf. Hier erstreckten sich die Nekrosen am Ende der Schwangerschaft auf die gesamte Rücken- haut. Auch bei den Ratten der Eubasinumgruppen (Versuchsgruppen 2—5) waren die Hautnekrosen noch sehr erheblich, erreichten aber nicht ganz das Ausmaß derjenigen der Supronalumversuchstiere. Geringer war die Ausbreitung des örtlichen Gewebstodes der Rücken- haut bei den Ratten, denen in verschiedener Dosierung Eleudron (Versuchsgruppen 6—8) gespritzt wurde. Während die Tiere, denen gleichzeitig Eubasinum und Vitamin-B-Komplex verabfolgt wurde, nur vereinzelt Nekrosen aufwiesen.

Das *Verhalten der schwangeren Ratten* aus den Versuchsgruppen 2, 3, und 6—8, die 0,1 g/kg und 0,3 g/kg Eubasinum, 0,08 g/kg, 0,24 g/kg und 0,4 g/kg Eleudron erhielten, zeigte keinerlei Unterschied im Vergleich zu den Kontrolltieren. Bei den Versuchstieren der Gruppen 4 und 5, die 0,4 g/kg und 0,5 g/kg Eubasinum erhielten, und ganz besonders bei denen der Supronalumgruppe (Nr. 9) machte sich mit zunehmender Schwangerschaft Freßunlust und Apathie bemerkbar.

Die *histologischen Untersuchungen* der Leber und Nieren von 17 ausgewachsenen, weiblichen Ratten, denen während der Dauer der Schwangerschaft Sulfonamidpräparate gespritzt wurden, waren nicht eindeutig. In einigen Fällen ließen sich, wie z. B. bei den meisten Tieren der Versuchsgruppe 5, Veränderungen am Epithel der ableitenden Harnkanälchen im Sinne einer Verquellung des Protoplasmas und des Unter- ganges der Kerne nachweisen. In einem Fall aus der Supronalumgruppe wurde eine interstitielle Nephritis beobachtet.

Die Leberpräparate zeigten keine eindeutig den Sulfonamiden zur Last zu legenden Veränderungen.

Besprechung der Ergebnisse.

Die Anwendung der Sulfonamide während der bestehenden Rattenschwangerschaft übt nach den oben angeführten Untersuchungen einen schädigenden Einfluß auf die Schwangerschaft oder auf die Jungen aus.

Die *Gewichtszunahme der schwangeren Ratten* zeigt allerdings kein einheitliches Bild. Während bei den verschiedenen Dosierungen von Eleudron keine besonderen Abweichungen vom Gewichtsgewinn der schwangeren Kontrolltiere sichtbar wurden und auch bei Eubasinum bis zu einer Dosierung von 0,3 g/kg nicht festzustellen waren, weisen die Versuchstiere, die Eubasinum in einer Dosierung von 0,4 g/kg erhielten und besonders die der Supronalumgruppe (0,75 g/kg) eine Verringerung der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft auf. Sie kann bei diesen beiden Gruppen zum Teil den hier besonders ausgeprägten Hautnekrosen zur Last gelegt werden, aber nicht allein, wie die Versuche mit dem Vitamin-B-Komplex zeigen. Die Freßunlust mag auch eine Rolle dabei gespielt haben.

Die schädigende Wirkung der Sulfonamide macht sich eindeutig bei den aufgetretenen *Fehlgeburten* bemerkbar. Hier steht den 9 Fehlgeburten bei den Versuchstieren keine Fehlgeburt bei den Kontrolltieren gegenüber. Dabei zeigt sich bei den Eubasinumgruppen mit Steigerung der Dosierung eine Zunahme der Fehlgeburten. Da bei Weitergabe der Sulfonamide die Muttertiere, die abortiert hatten, nach 3—4 Tagen eingingen, so darf wohl in diesen Fällen eine weitgehende Schädigung des mütterlichen Organismus als wesentliche Ursache des Eintrittes der Fehlgeburt angenommen werden. Bemerkenswerterweise traten bei den Eleudrongruppen keine Fehlgeburten auf.

Bei der *Wurfgröße* ist ein schädigender Einfluß durch die Sulfonamidpräparate nicht festzustellen.

Die *Geburtsgewichte* lassen in den einzelnen Gruppen eine mit zunehmender Dosierung abfallende Tendenz erkennen. Es mag sich hier bereits der Einfluß der Sulfonamide zeigen. Da gegenüber der Kontrollgruppe dieses Verhalten nicht ganz eindeutig ist, soll es auch nicht besonders gewertet werden.

Bei der *Geburtsgröße* ist sowohl bei den einzelnen Gruppen als auch gegenüber den Kontrolltieren praktisch kein Unterschied festzustellen.

Ließen bisher die Gewichtsentwicklung der Muttertiere während der Schwangerschaft, die Wurfgröße und die Geburtsgröße keinen klaren Unterschied erkennen, sondern nur die aufgetretenen Fehlgeburten und Geburtsgewichte einen schädlichen Einfluß der Sulfonamide vermuten, so deckt das Wachstum der neugeborenen Ratten eine deutliche

Verringerung der Gewichts- und Größenzunahme bei den Jungen aus den Versuchsgruppen im Vergleich zu denen der Kontrolltiere auf. Beide wurden jeweils bis zum 21. Tage post partum ermittelt.

Die *Größenzunahme* sämtlicher Rattenjungen, deren Mütter während der Schwangerschaft täglich Sulfonamide erhalten hatten, blieb nämlich bis zu diesem Tage um 31,2% hinter dem der Jungen aus der Kontrollgruppe zurück.

Am deutlichsten tritt der hemmende Einfluß der Sulfonamide auf die Entwicklung der Jungen in der verzögerten *Gewichtszunahme* hervor. Die Rattenjungen, deren Mütter Sulfonamidpräparate in verschiedener Dosierung erhielten, nahmen bis zum 21. Tage post partum um 51,7% weniger an Gewicht zu als die Jungen der Kontrolltiere im gleichen Zeitraum. Dabei nimmt in den einzelnen Gruppen die Hemmung der Gewichtszunahme mit Steigerung der Dosis zu. Vergleicht man nur die Gruppen, die Sulfonamide in verhältnismäßig hoher Dosierung erhielten, z. B. Eubasinum 0,4 g/kg und Eleudron 0,4 g/kg, mit der Kontrollgruppe, so erhöht sich die Gewichtszunahmendifferenz noch mehr zuungunsten der Jungen aus den Sulfonamidgruppen. Aber auch schon die Sulfonamiddosierung, die der täglichen Dosis des erwachsenen Menschen entspricht, wie Eubasinum 0,1 g/kg und bei Eleudron 0,08 g/kg, läßt eine um fast die Hälfte verringerte Gewichtszunahme (45%) im Vergleich zu derjenigen der Kontrolltierjungen erkennen.

Die Wirkungsweise der Sulfonamide gibt eine Erklärung für diesen auffälligen, wachstumshemmenden Effekt.

Die Sulfonamide verdrängen die für das Wachstum zahlreicher Bakterienarten erforderliche p-Aminobenzoesäure (=Vitamin H'), die durch ihre Fermentwirkung im Enzymsystem der Bakterien wirksam ist. Die Sulfonamide greifen infolge ihrer chemischen Verwandtschaft zu der p-Aminobenzoesäure an der gleichen Stelle im Fermentsystem an und verhindern, da sie selbst keine Wachstumswirkung besitzen (Pseudof ferment), den Wachstumseffekt der p-Aminobenzoesäure und schädigen gleichzeitig den Stoffwechsel der Bakterien. Dabei kann die wachstumshemmende Wirkung der Sulfonamide durch im Überschuß zugeführte p-Aminobenzoesäure wieder aufgehoben werden.

Nun ist aber nach den Untersuchungen von ANSBACHER die p-Aminobenzoesäure auch für das Säugetier als akzessorischer Nährstoff unentbehrlich. Wenn sie nicht zugeführt wird, so tritt bei Huhn (ANSBACHER) und Ratte (v. EULER-AHLSTRÖM-HÖGBERG) Wachstumsstillstand ein.

Da diese Verdrängungswirkung — Sulfonamide—Vitamin H' — vermutlich dem Massenwirkungsgesetz unterliegen, so gewinnen unsere Versuche für die Fortentwicklung der Sulfonamide, mit dem Bestreben einen möglichst hohen Blut- und Gewebsspiegel zu erzielen, besondere Bedeutung.

Daß bei der therapeutischen Anwendung der Sulfonamide nur die Wachstumswirkung der p-Aminobenzoesäure auf Bakterien verdrängt wird und die übrigen Körperzellen völlig unbeeinflusst bleiben, kann man nicht erwarten. So fanden AHLSTRÖM, v. EULER und WALLERSTRÖM im Tierversuch nach Sulfonamiddarreichung eine Abnahme des p-Aminobenzoesäuregehaltes der Leber.

Bei normaler Dosierung werden die Körperzellen des ausgewachsenen Organismus durch den Antivitamineffekt der Sulfonamide anscheinend nicht wesentlich geschädigt.

Beim wachsenden Organismus liegen diese Dinge aber anders, wie unsere Tierversuche zeigten. Wahrscheinlich sind die sich schnell vermehrenden Zellen des wachsenden Organismus für Störungen im Fermenthaushalt empfindlicher als die des ausgereiften Organismus. Warum sich der schädigende Einfluß vor allem erst post partum bemerkbar macht, ist noch ungeklärt. Es wäre möglich, daß der mütterliche Organismus durch kompensatorische Maßnahmen die Frucht weitgehend schützt.

Wir versuchten nun, die durch Sulfonamide hervorgerufenen Schäden, insbesondere auf die Entwicklung der neugeborenen Ratten, durch gleichzeitige Gaben von Vitamin-B-Komplex zu kompensieren.

Mütterliche Gewichtsentwicklung während der Schwangerschaft, Wurfgröße, Geburtsgewicht und Geburtsgröße blieben durch die gleichzeitige Vitamin-B-Komplex-Gabe gegenüber der Vergleichsgruppe mit alleiniger Eubasinumverabreichung unbeeinflusst. Die Wirkung der gleichzeitigen Vitamin-B-Komplex-Gabe bei den aufgetretenen Fehlgeburten läßt sich nicht klar beurteilen, da zu der einen erfolgten Fehlgeburt noch 2 Todesfälle bei den Muttertieren dieser Gruppe hinzukamen, ohne daß eine vorausgehende Fehlgeburt festzustellen war.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe weisen die Rattenjungen, deren Mütter Eubasinum und Vitamin-B-Komplex gleichzeitig erhielten, wohl eine erhebliche Wachstumsverzögerung auf; jedoch ist sie nicht so beträchtlich, wie bei den Jungen, deren Müttern nur Eubasinum verabfolgt wurde.

Bemerkenswert ist, daß die gleichzeitige Vitamin-B-Komplex-Gabe die durch die Sulfonamide hervorgerufenen Hautnekrosen wesentlich milderte.

Die Beeinflussung der durch die Sulfonamide hervorgerufenen Schädigung der Rattenjungen durch gleichzeitig erfolgte Vitamin-B-Komplex-Darreichung war bei dem vorliegenden Versuch im ganzen gesehen gering.

Die Nekrosen der Rückenhaut lassen sich durch eine örtlich besonders konzentrierte Sulfonamidwirkung erklären. Die Verdrängung der

p-Aminobenzoesäure ist anscheinend in der Umgebung der Injektionsstelle so stark, daß sie zum Tode einzelner Körperzellen führt. Der Unterschied in der Größe der Nekrosen könnte auf die bei den einzelnen Sulfonamidpräparaten verschiedenen Substitutionsgruppen zurückzuführen sein. Die weitgehende Verhinderung der Hautnekrosen bei gleichzeitiger Vitamin-B-Komplex-Gabe weist wieder auf die nahen Beziehungen zwischen Sulfonamiden und Vitamin B hin.

Die Freßunlust und Apathie bei den Versuchstieren, denen Eubasinum in 4—5facher Tagesdosis des erwachsenen Menschen und Supronalum in 5facher Tagesdosis während der Schwangerschaft verabfolgt wurden, ist leicht durch die bei solch hoher Dosierung vorhandene Intoxikation verständlich.

Bei diesen Untersuchungen waren die Sulfonamidgaben in einzelnen Gruppen höher als sie bei der Therapie des Menschen in Frage kommen, und zwar betrugen sie in einigen Versuchsgruppen das 3-, 4- und 5fache der Tagesdosen, die beim Menschen Anwendung finden. Hinzukommt, daß die Sulfonamide während der ganzen Schwangerschaft verabreicht wurden, im Gegensatz zu den kürzeren Behandlungsperioden der Klinik.

Diese Untersuchungen können daher vorerst nur einen bedingten Anspruch auf klinische Anwendbarkeit erheben.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen aber, daß eine Schädigung des Feten durch Sulfonamide — besonders der hochwertigen —, die während einer bestehenden Schwangerschaft verabfolgt werden, im Tierversuch gegeben ist und für den Menschen dadurch in den Bereich der Möglichkeit rückt.

Zusammenfassung.

Die Sulfonamiddarreichung bei bestehender Rattenschwangerschaft führt zu folgenden Ergebnissen:

1. Bei 48 schwangeren Versuchstieren erfolgten 9 Fehlgeburten, bei 4 schwangeren Kontrolltieren erfolgte keine Fehlgeburt.
2. Die Gewichtsentwicklung der schwangeren Muttertiere weist keinen deutlichen Unterschied auf.

Das Geburtsgewicht von 218 lebendgeborenen, ausgetragenen Rattenjungen, deren Mütter Sulfonamide in verschiedener Dosierung erhielten, liegt um 12,3% unter dem Geburtsgewicht von 32 lebendgeborenen, ausgetragenen Jungen der Kontrolltiere.

Bei der Geburtsgröße läßt sich praktisch kein Unterschied zwischen den Jungen der Versuchstiere und denjenigen der Kontrolltiere ermitteln.

3. Die Größenzunahme der neugeborenen Ratten aus den Versuchsgruppen blieb bis zum 21. Tage post partum um 31,2% hinter dem der Kontrolltiere zurück.

Die Rattenjungen der Versuchstiere nahmen bis zum 21. Tage post partum um 51,7% weniger an Gewicht zu als die Jungen der Kontrolltiere im gleichen Zeitraum.

4. Der Versuch, die durch Sulfonamide hervorgerufenen Schäden durch gleichzeitige Gabe von Vitamin-B-Komplex zu kompensieren, zeitigte bei der angewandten Dosierung keinen wesentlichen Erfolg. Die durch Sulfonamide entstandenen Nekrosen der Rückenhaut wurden jedoch günstig beeinflusst.

5. Die histologischen Untersuchungen der Leber und Nieren von 17 ausgewachsenen, weiblichen Ratten, die während der Schwangerschaft verschiedene Sulfonamidpräparate erhalten hatten, waren nicht eindeutig.

Insgesamt läßt sich feststellen, daß im Tierversuch eine Schädigung des Feten bzw. Neugeborenen durch Sulfonamidgaben, die den Müttern während der ganzen Dauer der Schwangerschaft dargereicht werden, eindeutig vorhanden ist und besonders bei der postnatalen Entwicklung in Erscheinung tritt.

Literatur.

- ANSBACHER: Science (Lancaster, Pa.) **93**, 164 (1941). — BARR: Glasgow med. J. **130**, 18 (1938). — BRADFORD and SHAFFER: J. Amer. med. Assoc. **119**, 316 (1942). — BRONZE, FÜRSTNER and FALLS: Amer. J. Obstetr. **1939**, 73. — CARROLL, SHEA and PIKE: J. Amer. med. Assoc. **114**, 411 (1940). — CLINE: J. Amer. med. Assoc. **3**, 2384 (1938). — DÖRING: Med. Klin. **1941**, 354. — DOMAGK-HEGLER: Chemotherapie bakterieller Infektionen, S. 421. 1944. — ENGER: Dtsch. med. Wschr. **1940**, 1292. — Münch. med. Wschr. **1942**, 196. — EULER, v.: Ber. dtsh. chem. Ges. **1942**, 75, 1876. — FISHER and GILMOUR: Lancet **1939 II**, 301. — FLEISCH u. DE PREUX: Schweiz. med. Wschr. **1943**, 1001. — FLUCH u. LEITINGER: Fortschr. Ther. **1942 I**. — Klin. Wschr. **1941**, 912. — FÖLLMER: Pro medico **17**, 265 (1948). — FRÖHLICH: Med. Klin. **1938**, 725. — FULES u. VOLARSEK: Wien. klin. Wschr. **1938**, 586. — GOYERT: Dermat. Wschr. **1939**, 586. — GROENOUW u. SEFERIN: Dtsch. med. Wschr. **1941 II**, 763. — HAC, ADAIR and HESSELTINE: Amer. J. Obstetr. **1939**, 2023. — HAYN: Münch. med. Wschr. **1939**, 1040. — HECKEL: J. Amer. med. Assoc. **117**, 16 (1941). — HELLWIG and REED: J. Amer. med. Assoc. **119**, 561 (1942). — HEUBNER: Dtsch. med. Wschr. **1943**, 385. — VAN JAN: Geburtsh. u. Frauenheilk. **1940**, 139. — KAYSER: Klin. Wschr. **1941**, 510. — LÖHE, SCHÖLZKE u. ZÜRN: Med. Klin. **1938**, 13. — LONG u. Mitarb.: J. Amer. med. Assoc. **115**, 364 (1940). — LOOS: Dermat. Wschr. **1938**, 1193. — MARKOFF: Schweiz. med. Wschr. **1943**, 656. — MARTIUS: Lehrbuch der Geburtshilfe, Bd. II, S. 761. — MÜLLER: Dtsch. med. Wschr. **1938**, 1798. — PHILIPP: Münch. med. Wschr. **1941**, 372. — PLÜGGE: Dtsch. Z. Nervenheilk. **151**, 205 (1940). — REINDELL: Münch. med. Wschr. **1939**, 115. — RESTOREFF u. NAUNYN: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **196**, 10 (1940). — RUDEBECK: Sv. Läkartidn. **1941**, 654. — RUSSEL: Ann. int. Med. **14**, 168 (1940). — SADUSK, FENN, LE ROY: J. Amer. med. Assoc. **115**, H. 23 (1940). — SCHAEFER: Dtsch. med. Wschr. **1939**, 373. — SPEERT: Bull. Hopkins Hosp. **66**, 139 (1940).

Dr. FÖLLMER, Frankfurt a. M., Universitäts-Frauenklinik.

Lebenslauf.

Am 15. Januar 1922 wurde ich in Gladbeck i.W. als Sohn des Kriminalrates Josef Kramer und seiner Ehefrau Martha, geborene Klopries, geboren.

Von 1928 bis 1932 absolvierte ich die Grundschulen in Recklinghausen und Gelsenkirchen.

Nachdem ich von 1932 an die humanistischen Gymnasien in Gelsenkirchen und Wiesbaden besucht hatte, legte ich im Herbst 1939 am Humanistischen Gymnasium zu Wiesbaden die Reifeprüfung ab.

Vom 1. Dezember 1939 bis Kriegsende diente ich in der deutschen Wehrmacht und wurde am 6. September 1945 aus amerikanischer Kriegsgefangenschaft entlassen.

Das Studium der Medizin begann ich im Wintersemester 1945/46 an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt a.M. Nach vier vorklinischen Semestern bestand ich im November 1947 das Physikum.

